

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Hati

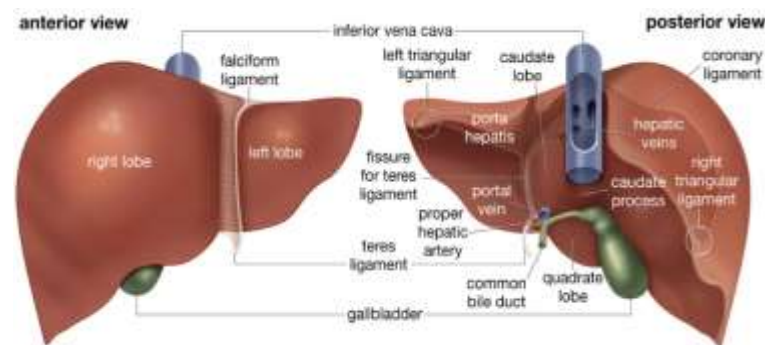
2.1.1 Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati merupakan organ intestinal terbesar dalam tubuh manusia dengan kisaran berat mencapai 1-1,5 kg atau sekitar 1,5-2,5% dari berat badan orang dewasa. Bentuk dan ukuran hati dapat berubah-ubah sesuai dengan bentuk tubuh misalnya panjang dan ramping atau pendek dan persegi. Organ ini terletak pada kuadran kanan atas abdomen tepat dibawah tulang rusuk kanan dan berhadapan dengan diafragma. Ligamen melekatkan hati pada diafragma, peritoneum, pembuluh darah besar dan organ pencernaan bagian atas. Hati memiliki dua aliran darah, 20% merupakan darah kaya oksigen dari arteri hepatic dan 80% darah kaya nutrisi dari vena portal yang berasal dari organ intestinal, pankreas dan limfa (Ghany & Hoofnagle, 2015).

Permukaan posterior hati berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis. Sistem porta hepatis yang terletak di depan vena kava dan di balik kantung empedu terdiri atas arteri hepatica, vena porta dan duktus koleduktus. Sedangkan permukaan anterior berbentuk cembung dibagi menjadi dua lobus yaitu lobus kiri dan lobus kanan. Lobus kanan berukuran 2 kali lebih besar dari lobus kiri. Hati terdiri dari bermacam-macam sel, 60% diantaranya adalah hepatosit. Sisanya terdiri dari sel-sel epitel empedu dan sel-sel non parenkimal termasuk sel endotelium yaitu sel kupffer dan sel stellata yang berbentuk bintang (Amirudin, 2009). Unit fungsional hati disebut lobula berupa silinder dengan diameter antara 0,8-2 milimeter. Jumlah lobula pada hati manusia berkisar antara 50.000-100.000 unit. Lobula melekat pada vena sentral yang bermuara di vena hepatic kemudian vena kava (Guyton, 2006).

Di dalam tiap lobula terdapat hepatosit berupa sel epitelium yang tersusun dalam lapisan-lapisan yang menyebar keluar dari vena sentral. Diantara kelompok lapisan ini terdapat ruang yang disebut sinusoid, sedangkan saluran lebih kecil yang memisahkan hepatosit disebut kanalikulus empedu.

Tiap enam sudut lobula terdapat tiga pembuluh berupa satu duktus empedu dan dua pembuluh darah yang merupakan cabang dari arteri hepatic yang membawa darah kaya oksigen dan dari vena hepatic yang membawa darah kaya nutrisi dari usus halus. Darah masuk ke dalam hati melewati arteri hepatic dan vena porta hepatic dan kemudian didistribusikan ke lobula dengan melewati sinusoid hati dan berkumpul di vena sentral. Vena sentral dari semua lobula bersatu dan keluar dari hati lewat vena hepatic (Chalik, 2016).



Gambar 2. 1 Anatomi hati (Encyclopedia Britannica, 2010)

2.1.2 Fungsi Hati

1. Fungsi Metabolisme

Sel-sel penyusun hati yang berukuran besar dan reaktif secara kimia yang memiliki tingkat metabolisme yang tinggi dan penghantaran substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke sistem yang lainnya. Hati bertanggung jawab dalam memproses dan mensintesis beberapa zat yang kemudian diedarkan ke seluruh tubuh serta beberapa fungsi metabolik lainnya. Metabolisme yang terjadi di hati antara lain metabolisme karbohidrat, lemak dan protein (Guyton, 2006).

2. Sintesis dan Sekresi Protein

Protein plasma yang disintesis di hati antara lain albumin, beberapa protein pengikat dan faktor koagulasi serta hormon dan prekursor. Hati memegang peranan penting dalam mempertahankan tekanan onkotik plasma, faktor koagulasi, tekanan darah, pertumbuhan dan metabolisme (Khalili dan Burman, 2014).

3. Fungsi regulasi

Hati memiliki peranan dalam mengatur komposisi darah meliputi gula, protein, lemak dan lainnya. Termasuk juga bilirubin yang dikonjugasi menjadi bentuk lebih polar sehingga dapat diekskresikan (Khalili dan Burman, 2014).

4. Proses Detoksifikasi

Senyawa dengan bobot molekul rendah yang hidrofobik seperti obat dan bilirubin serta zat toksik lainnya dapat dimetabolisme oleh sel-sel hati menjadi senyawa yang lebih hidrofil sehingga mudah diekskresikan melalui ginjal (Khalili dan Burman, 2014).

2.2 Tinjauan Tentang Penyakit Hati

Penyakit hati dapat disebabkan oleh banyak faktor misalnya infeksi virus dan obat-obatan. Penyakit ini pada umumnya menimbulkan tanda dan gejala yang nyata berupa kerusakan hepatoseluler, kolestatik serta campuran keduanya. Pada kerusakan hepatoseluler misalnya yang diakibatkan oleh infeksi virus hepatitis, gejala yang menonjol berupa adanya luka pada hati, peradangan dan nekrosis. Sedangkan pada kerusakan kolestatik misalnya pada beberapa penyakit hati akibat obat-obatan, gejala yang menonjol adalah penghambatan aliran empedu. Untuk campuran, gejala kerusakan hepatoseluler dan kolestatik biasanya muncul bersamaan.

Gejala-gejala yang biasanya muncul pada penyakit hati antara lain *jaundice*, kelelahan, rasa gatal, nyeri perut bagian kanan atas, mual, kehilangan nafsu makan, distensi abdomen serta pendarahan organ intestinal. Namun, banyak pasien yang didiagnosa penyakit hati tanpa menunjukkan gejala spesifik tetapi ditemukan adanya abnormalitas pada tes biokimia hati. Evaluasi pada pasien penyakit hati dilakukan dengan menentukan faktor etiologi, tingkat keparahan serta menetapkan level atau derajat penyakit. Diagnosis ditegakkan harus berdasarkan kategori penyakit (kerusakan hepatoseluler, kolestatik atau campuran). Penentuan derajat penyakit berdasarkan tingkat keparahannya misalnya ringan, sedang atau parah (Ghany & Hoofnagle, 2015).

2.3 Tinjauan Tentang Sirosis Hati

2.3.1 Definisi Sirosis Hati

Sirosis adalah kondisi patologis stadium akhir fibrosis hati yang bersifat progresif dan ditandai dengan distorsi arsitektur hepar dan pembentukan nodul regeneratif yang terjadi akibat nekrosis sel-sel hepar, kolaps jaringan penunjang

retikulum, deposit jaringan ikat, distorsi jaringan vaskular dan regenerasi nodularis parenkim hati (Nurdjanah, 2014).

Sirosis juga didefinisikan sebagai penyakit hati menahun yang ditandai dengan pembentukan jaringan ikat disertai nodul yang biasanya terjadi karena peradangan hati akibat infeksi virus hepatitis dan menyebabkan nekrosis atau kematian sel hati. Kondisi ini mengakibatkan perubahan bentuk dan ukuran hati yang disertai dengan meningkatnya tekanan pembuluh darah dan aliran darah pada vena porta terganggu (Friedman, 2016).



Gambar 2. 3 Sirosis mikronodular (mccormick, 2011).



Gambar 2. 2 Sirosis makronodular (mccormick, 2011).

2.3.2 Epidemiologi Sirosis Hati

Di Amerika Serikat, sirosis merupakan penyebab kematian terbesar ke-12. Banyak pasien yang memiliki lebih dari satu faktor resiko. Frekuensi lebih besar dialami oleh orang Meksiko Amerika dan Afrika Amerika dibandingkan dengan orang kulit putih karena faktor resikonya lebih besar. Faktor resiko seperti alkohol serta ditemukan bahwa konsumsi kopi dan teh dalam jumlah berlebih dapat meningkatkan resiko sirosis (Friedman, 2016).

Mortalitas sirosis pada beberapa negara yang berbeda menggambarkan perbedaan prevalensi faktor resiko seperti alkohol serta infeksi virus hepatitis B dan hepatitis C. Pada tahun 2010, sirosis hati merupakan penyebab kematian terbesar nomor 23 di seluruh dunia (Stasi *et al*, 2015).

2.3.3 Klasifikasi Sirosis Hati

Sirosis terbagi berdasarkan morfologi dan secara klinis atau fungsional. Berdasarkan morfologi terbagi atas 3 yaitu mikronodular, makronodular dan campuran :

- 1) Sirosis mikronodular ditandai dengan terbentuknya septa tebal teratur, terdapat nodul halus dan kecil di seluruh lobula. Besar nodul mencapai 3 mm.
- 2) Sirosis makronodular ditandai dengan terbentuknya septa dengan ketebalan bervariasi, besar nodul bervariasi dengan parenkim yang masih normal atau telah terjadi regenerasi.
- 3) Sirosis campuran yang paling umum terjadi (Kusumobroto, 2007).

Secara klinis atau fungsional :

- 1) Sirosis Kompensata ; pada tahap ini belum terlihat gejala spesifik
- 2) Sirosis dekompensata dimana terdapat gejala klinis kegagalan hepatoseluler dan hipertensi portal (Nurdjanah, 2014).

2.3.4 Etiologi Sirosis Hati

Beberapa penyebab sirosis hati adalah sebagai berikut :

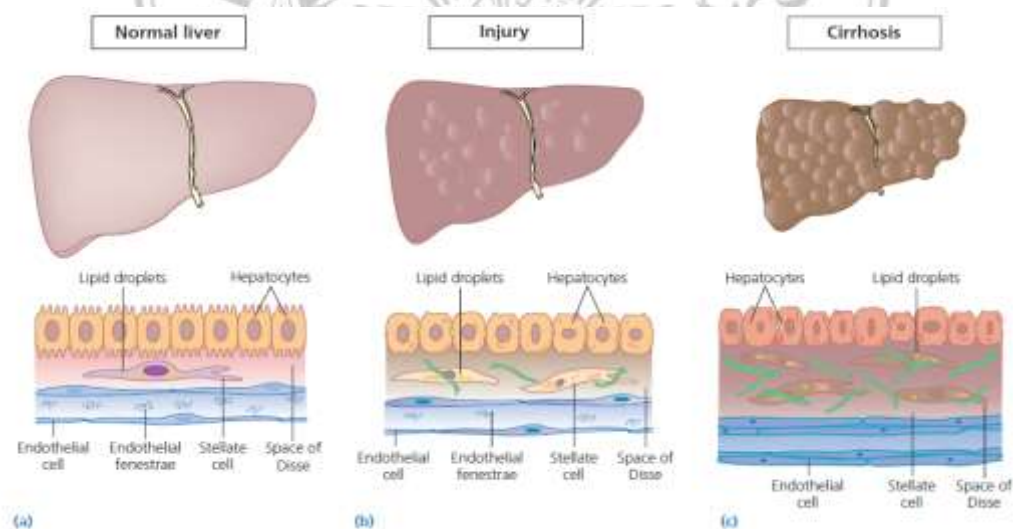
- a. Infeksi kronis virus hepatitis B & hepatitis C
- b. Hepatitis autoimun
- c. Alkohol
- d. Penyakit hati metabolik, seperti :
 - Hemokromatosis
 - *Wilson disease*
 - Defisiensi α_1 -antitripsin
 - Fibrosis kistik
- e. sirosis bilier, seperti :
 - Sirosis bilier primer
 - Kolangitis sklerotikans primer
 - Kolangiopati autoimun
- f. Sirosis jantung
- g. Sirosis kriptogenik (Bacon, 2010).

2.3.5 Patogenesis Sirosis Hati

Proses patogenik utama pada sirosis adalah kematian hepatosit, deposisi matriks ekstraseluler (ECM) dan perubahan vaskularisasi (Crawford & Liu, 2010). Cedera hepar kronis yang diakibatkan oleh berbagai macam penyakit hati seperti infeksi virus hepatitis, penyakit autoimun, toksisitas obat, kelainan metabolisme serta penyakit hati lainnya berkontribusi dalam terjadinya fibrosis dan sirosis.

Fibrosis hati yang merupakan akumulasi dari ECM dan jaringan parut terbentuk sebagai respon pada cedera hati akut maupun kronis. Jaringan parut ini terakumulasi akibat ketidakseimbangan antara faktor deposisi dan degradasinya. Deposisi matriks seluler pada parenkim hepar berujung pada terjadinya sirosis (Rockey, 2016).

Pada hepar normal, kolagen interstitial (tipe I & III) banyak terdapat pada saluran porta dan sekitar vena sentral dan sedikit kolagen tipe IV pada celah disse. Pada kondisi sirosis, kolagen tipe I & III terdeposit pada celah disse, membentuk septa fibrosa. Arsitektur vaskular pada hati juga terganggu akibat kerusakan parenkimal dan jaringan parut, diiringi dengan pembentukan vaskularisasi baru pada septa fibrosa yang menghubungkan pembuluh darah pada daerah porta (arteri hepatis dan vena portal) dengan vena hepatis. Deposisi kolagen pada celah disse bersamaan dengan hilangnya fenestrasi sel endotelial sinusoidal (kapilarisasi sinusoid) mengakibatkan kegagalan fungsi sinusoid yang merupakan saluran tempat pertukaran cairan antara hepatosit dan plasma (Crawford & Liu, 2010).

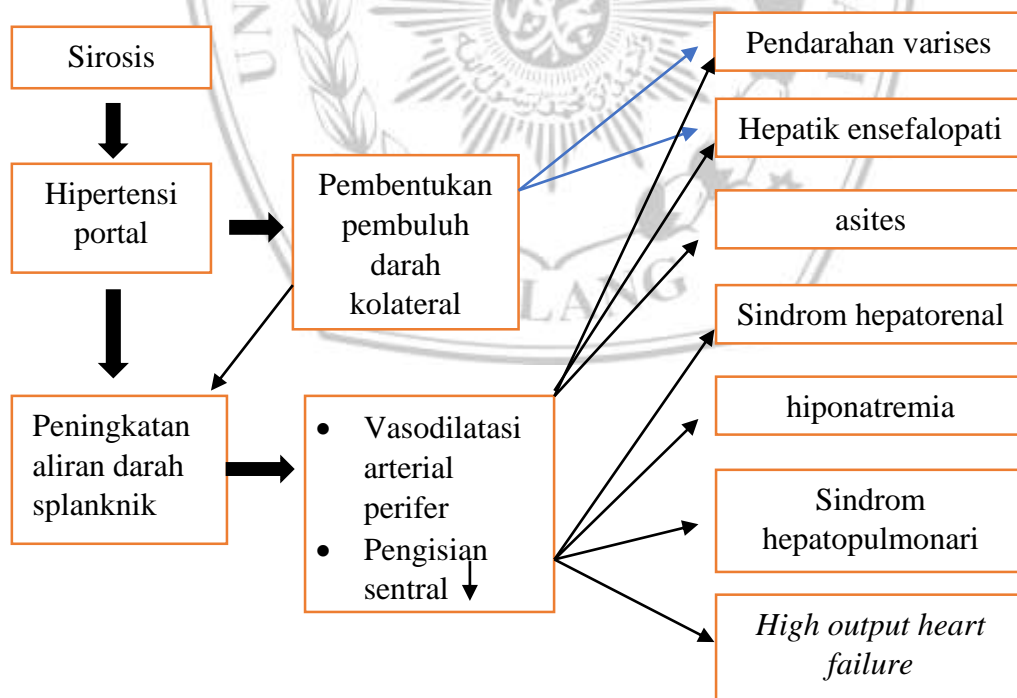


Gambar 2. 4 Fibrosis menjadi sirosis (Rockey, 2016).

Gambar diatas menjelaskan tentang proses penyembuhan luka dan progresi fibrosis ke sirosis. Cedera hepar kronis memicu adanya mekanisme penyembuhan luka yang berujung pada proses fibrogenik. Gambar (a) merupakan transisi dari hepar normal hingga tahap fibrosis dan perkembangan sirosis. Proses ini dimulai dan berkembang pada level seluler. Gambar (b) merupakan level makroskopik dengan adanya luka, inflamasi dan sel-sel sinusoid mengalami transformasi. Pada

gambar (c) sel stelata teraktivasi, sel endotelial mengalami transisi dan kehilangan fenestra endotelialnya serta abnormalitas lain. Hepatosit juga kehilangan mikrovilinya yang berkontribusi terhadap disfungsi hepar pada level organ (Rockey, 2016).

Mekanisme lain yang berperan dalam terjadinya fibrosis adalah proliferasi sel steat hepatik yang kemudian teraktivasi menjadi sel fibrogenik (miofibroblast). Proliferasi dan aktivasi sel steat ini dimulai oleh sejumlah perubahan termasuk peningkatan ekspresi dari *platelet-derived growth factor receptor β* (PDGFR- β) pada sel steat. Pada waktu yang bersamaan, sel kupfer dan limfosit mengeluarkan sitokin dan kemokin yang yang memodulasi ekspresi gen pada sel steat yang terlibat dalam proses fibrogenesis. Miofibroblas bersifat kontraktile, memungkinkan konstiksi saluran vaskular sinusoidal dan meningkatkan resistensi vaskular pada parenkim hati. Faktor yang menstimulasi aktivasi sel steat antara lain produksi sitokin inflamatori seperti TNF; limfotoksin dan interleukin 1 β , produksi sitokin dan kemokin oleh sel kupfer, sel endotel dan hepatosit sebagai respon kerusakan ECM serta stimulasi langsung sel steat oleh toksin (Crawford & Liu, 2010).



Gambar 2. 5 Patogenesis komplikasi sirosis (McCormick, 2011).

1.3.6 Manifestasi Klinis Sirosis Hati

Sekitar 40% individu dengan sirosis tidak mengalami gejala yang signifikan (asimptomatik). Gejala klinis yang muncul seringkali tidak spesifik seperti anoreksia, berat badan menurun dan lemah. Gejala kerusakan hati baru terlihat pada fase lanjutan. Gejala awal hepatic ensefalopati biasanya dicetuskan oleh infeksi sistemik atau pendarahan gastrointestinal. Ketidakseimbangan aliran darah pulmonal dapat menyebabkan kegagalan oksigenasi dan sindrom hepatopulmonal. Penyebab kematian terbesar pasien sirosis antara lain kerusakan hati progresif, komplikasi yang berhubungan dengan hipertensi portal serta perkembangan *hepatocellular carcinoma* (Crawford & Liu, 2010). Jaundice biasanya menandakan inadekuasi fungsi sel hati, purpura pada tangan dan bahu menunjukkan jumlah platelet yang rendah. Retensi abdominal menyebabkan asites dan edema pada kaki. hati dan limpa dapat mengalami pembesaran (McCormick, 2011).

2.3.6.1. Hipertensi Portal

Hipertensi portal adalah kondisi dimana tekanan darah pada vena porta mencapai lebih dari 5 mmHg, terjadi akibat adanya resistensi vaskuler intrahepatik. Pada kondisi ini, tekanan darah dalam sinusoid meningkat ditransmisikan kembali ke pembuluh darah portal. Tekanan tinggi ini ditransmisikan kembali ke vaskuler lainnya karena vena portal tidak memiliki katup, menyebabkan terjadi splenomegali, *shunting* dan komplikasi sirosis lainnya (Khalili dan Burman, 2014). Darah dari vena portal terhambat masuk ke dalam hepar karena adanya pengerasan akibatnya terbentuk sistem kolateral yang menembus aliran lain yang bisa ditembus sebagai kompensasi dari peningkatan tekanan portal (Reddy, 2006). Pasien sirosis dengan hipertensi portal diberi terapi dengan antihipertensi golongan *nonselective β -adrenergic blocker* seperti propranolol atau nadolol yang dapat menurunkan tekanan portal melalui penurunan curah jantung dan penurunan aliran darah splanknik. Dosis propranolol (2 x 20 mg) dan nadolol (1 x 20-40 mg) dan dititrasi 2-3 hari hingga dosis maksimal yang dapat ditoleransi (Dipiro & Schwinghammer, 2015).

2.3.6.2. Pendarahan varises esofagus

Perkembangan dan keparahan varises esofagus berhubungan langsung dengan hipertensi portal. Hipertensi portal menyebabkan *backflow* atau aliran darah balik yang berujung pada peningkatan tekanan pembuluh darah splanknik. Pembuluh

darah ini didesain untuk sirkulasi bertekanan rendah (5-8 mmHg) sehingga tekanan yang tinggi dapat meningkatkan resiko pendarahan pada gastrointestinal bagian atas. Resusitasi menjadi prioritas dalam penatalaksanaan pendarahan (Tasnif & Hebert, 2013). Pasien dengan keadaan hemodinamik diberi larutan saline 0,9% atau ringer laktat injeksi dan 2-4 unit paket sel darah merah. Terapi akut meliputi obat penghambat pompa proton (PPI), infus intravena octreotide (100 mg bolus diikuti 50-100 mcg per hari) dapat menurunkan aliran darah splanknik dan tekanan darah portal yang efektif pada pendarahan yang berhubungan dengan hipertensi portal (McQuaid, 2016). Octreotide merupakan analog somatostatin yang bekerja dengan menyebabkan vasokonstriksi splanknik serta menurunkan tekanan portal dan aliran darah portal (Tripathi *et al*, 2015). Asam traneksamat yang merupakan obat golongan antifibrinolitik banyak digunakan. Asam traneksamat bekerja dengan menghambat enzim fibrinolitik dan mempertahankan stabilitas gumpalan darah (Roberts *et al*, 2014).

2.3.6.3. Asites

Asites adalah terjadinya akumulasi cairan di rongga peritoneal. Beberapa faktor diperkirakan berkontribusi dalam mencetuskan asites adalah aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dengan konsekuensi terjadinya hipovolemia sentral, menyebabkan penurunan ekskresi natrium dan retensi cairan. Hipertensi portal dan vasodilatasi arteri mengubah tekanan kapiler dan permeabilitas intestinal yang menyebabkan akumulasi cairan di rongga abdomen (Walker & Whittlesea, 2012). Retensi natrium menyebabkan akumulasi cairan dan ekspansi volume cairan yang menyebabkan edema perifer dan asites. Penurunan sintesis albumin dan penurunan tekanan onkotik plasma berkontribusi juga dalam perpindahan cairan dari kompartemen vaskular ke rongga peritoneal (Bacon, 2010). Obat-obatan yang digunakan adalah terapi diuretik. Diuretik yang dianjurkan adalah diuretik hemat kalium spironolakton yang bekerja sebagai antialdosteron. Loop diuretik sering digunakan sebagai kombinasi untuk mencegah hiperkalemia. Meskipun loop diuretik lebih poten dalam merangsang diuresis, namun pada sirosis hati mekanisme utama reabsorpsi air dan natrium adalah hiperaldosteronemia, sehingga spironolakton lebih efektif (Hirlan, 2009). Terapi asites termasuk restriksi sodium (2g/ hari). Monitoring asites termasuk memastikan pengurangan berat yang

adekuat, memelihara keseimbangan elektrolit serta mencegah komplikasi dari penggunaan diuretik (Tasnif & Hebert, 2013).

2.3.6.4. SBP (*Spontaneous Bacterial Peritonitis*)

SBP adalah infeksi pada cairan asites yang terjadi pada sekitar 25% pasien sirosis dan resiko kematian akibat infeksi ini cukup tinggi (Rockey, 2016). Mekanisme translokasi bakteri dari usus ke kelenjar getah bening mesenterika yang menginfeksi cairan asites diduga menjadi penyebab SBP. Organisme yang paling sering menyebabkan SBP adalah *Escherichia coli* dan bakteri usus lainnya namun beberapa gram positif seperti *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* serta *Enterococcus spp.* juga dapat ditemukan. Terapi utama adalah dengan antibiotik golongan sefalosporin generasi kedua, obat yang sering direkomendasikan adalah seftriakson (Bacon, 2010).

2.3.6.5. Sindrom Hepatorenal

Sindrom hepatorenal adalah kegagalan fungsi ginjal yang bersifat reversibel dan terjadi pada pasien dengan gangguan hati seperti sirosis, gagal hati akut dan kronis serta hepatitis alkoholik. Gangguan ini ditandai dengan peningkatan kreatinin serum. Pada HRS tipe 1 kreatinin $>2,5$ mg/dL sedangkan pada HRS tipe 2 berkisar antara $1,5$ - $>2,5$ mg/dL (Rockey, 2016). Patogenesis HRS berhubungan dengan vasodilatasi arteri splanknik akibat hipertensi portal. Vasodilatasi ini mengakibatkan hipovolemia arterial sentral, sehingga merangsang aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan hormon antidiuretik yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah di ginjal (Setiawan & Kusumobroto, 2009). Terapi dengan albumin intravena yang dikombinasi dengan vasokonstriktor dalam 7-14 hari dapat menghasilkan perbaikan klinis. Vasokonstriktor yang dapat digunakan antara lain midodrin oral dengan octotide subkutan atau intravena, terlipressin serta norepinefrin intravena (friedman, 2016).

2.3.6.6. Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE) merupakan sindrom gangguan neurologis yang diperkirakan terjadi pada 30-70% pasien sirosis (Flamm, 2018). HE didefinisikan sebagai gejala penyakit hati berupa perubahan neuropsikiatrik dan penurunan fungsi kognitif (Bacon, 2010). Salah satu mekanisme HE adalah paparan zat toksik pada neuron seperti ammonia yang berasal dari metabolisme protein dan degradasi

urea di usus , glutamin dan atau degradasi senyawa yang mengandung sulfur dan mangan. Faktor pencetus lainnya adalah pendarahan gastrointestinal sehingga terjadi peningkatan intake protein dan katabolik di usus (Khalili dan Burman, 2014). Monoterapi dengan laktulosa harus dicoba terlebih dahulu sebelum diganti atau dikombinasi dengan agen terapi lainnya seperti antibiotik (Tasnif & Hebert, 2013).

1.3.6.7. Sindrom Hepatopulmonal

Sesak napas pada pasien sirosis dapat terjadi akibat restriksi pulmonal yang disebabkan oleh asites yang parah atau hepatik hidrotorax. Tidak ada terapi medis yang dapat benar-benar dibuktikan. Namun secara eksperimental methylene blue intravena, bubuk bawang putih oral, norfloksasin oral dan mycophenolate mofetil mungkin dapat memperbaiki oksigenasi dengan menghambat vasodilatasi oleh nitric oxide dan angiogenesis. Pentoxifylline dapat mencegah sindrom hepatopulmonal dengan menghambat produksi faktor nekrosis tumor (Friedman, 2016).

1.3.6.8. Splenomegali dan Hiperpsplenisme

Splenomegali kongestif biasanya terjadi pada pasien sirosis dengan hipertensi porta. Pada pemeriksaan fisik terlihat adanya limpa yang membesar dan gambaran klinis lain berupa trombositopenia dan leukopenia. Seringkali pasien merasakan nyeri abdomen signifikan pada sisi kiri dan kuadran kiri atas tepat pada limpa yang membesar. Splenomegali biasanya tidak membutuhkan terapi yang signifikan tetapi splenektomi dapat dilakukan pada keadaan yang sangat khusus. Hiperpsplenisme sering dijumpai dan biasanya merupakan tanda awal hipertensi porta (Bacon, 2010).

1.3.6.9. Malnutrisi

Malnutrisi sering kali terjadi pada pasien penyakit hati karena hati merupakan organ utama dalam mengatur metabolisme protein dan energi dalam tubuh. Faktor-faktor penyebab malnutrisi pada pasien sirosis antara lain kurangnya asupan diet, gangguan penyerapan nutrisi di usus serta perubahan metabolisme protein (Bacon, 2010).

1.3.6.10. Koagulopati

Koagulopati pada penderita sirosis disebabkan oleh adanya penurunan sintesis faktor koagulen, gangguan klirens zat-zat antikoagulan serta trombositopenia

akibat hipersplenisme. Berkurangnya masa hati menyebabkan sintesis faktor-faktor dependen-vitamin K berkurang (Bacon, 2010). Hipoprotrombinemia yang disebabkan oleh malnutrisi dan defisiensi vitamin K dapat di terapi dengan vitamin K (phytonadion 5 mg oral atau intravena perhari). Namun terapi ini tidak efektif bila kegagalan sintesis faktor koagulasi akibat gangguan hati (Friedman, 2016).

2.4 Tinjauan Tentang Hepatik Ensefalopati

2.4.1 Definisi Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati didefinisikan sebagai suatu kondisi klinis disfungsi otak sebagai akibat dari kerusakan hati dan/atau kelainan sistem portal berupa abnormalitas fungsi neurologis atau psikiatri yang menyebabkan gejala-gejala tertentu hingga koma. Keadaan ini disebabkan oleh zat-zat yang gagal dimetabolisme oleh hepar, misalnya zat neurotoksik amonia yang seharusnya dimetabolisme hepar melalui siklus urea (Montagnese *et al*, 2018).

Menurut buku Ilmu Penyakit Dalam (Nurdjanah, 2009), hepatic ensefalopati merupakan sindrom neuropsikiatrik akibat dari gangguan fungsi hati dengan gejala awal berupa gangguan tidur seperti hipersomnia atau insomnia dan dapat menyebabkan gangguan kesadaran hingga koma.

2.4.2 Epidemiologi Hepatik Ensefalopati

Jenis dan tingkat keparahan penyakit hati yang menjadi pencetusnya sangat berpengaruh pada jumlah insiden dan prevalensi HE. Pada pasien dengan gagal hati kronis, prevalensi *Overt Hepatic Encephalopathy* (OHE) sebesar 10-14% pada saat didiagnosis sirosis dan 16-21% pada pasien sirosis dekompensata. OHE berkembang pada 5-25% pasien selama 5 tahun sejak didiagnosis sirosis. Sedangkan pada gagal hati akut, terjadi edema serebral pada kurang dari 25% pasien. Hal ini dapat terjadi karena biasanya dilakukan penatalaksanaan darurat dan transplantasi hati sehingga meminimalisir prevalensinya (Kerberg *et al*, 2018).

Pada umumnya, *Overt Hepatic Encephalopathy* (OHE) yang ditemukan bersamaan pada pasien sirosis sebesar 10-14%, pada pasien sirosis dekompensata 16%-21% dan 10-15% pada pasien *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS) (Vilstrup, 2014).

2.4.3 Klasifikasi Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati diklasifikasikan berdasarkan 4 faktor, yaitu :

- Berdasarkan penyakit hati yang menjadi pemicunya
 1. Tipe A yang disebabkan oleh penyakit hati akut
 2. Tipe B yang disebabkan *shunting* portosistemik tanpa adanya gangguan intrinsik hati
 3. Tipe C yang disebabkan oleh sirosis hati.
- Berdasarkan gejala
 1. *Covert Hepatic Encephalopathy* (MHE dan HE grade 1) adalah HE dengan gejala yang tidak terlihat jelas pada tes neuropsikiatri
 2. *Overt Hepatic Encephalopathy* (HE grade 2-4) adalah HE dengan gejala yang terlihat jelas.
- Berdasarkan waktu perjalanan penyakit
 1. *Reccurent* : waktu antara episode HE ≤ 6 bulan
 2. *Persistent* : gejala perubahan perilaku selalu muncul
- Berdasarkan faktor pencetus
 1. Infeksi
 2. Pendarahan gastrointestinal
 3. Overdosis diuretik
 4. Gangguan keseimbangan elektrolit
 5. Konstipasi (Jawaro *et al*, 2016).

2.4.4 Etiologi Hepatik Ensefalopati

Pada pasien dengan gangguan hati akut maupun kronik, beberapa kondisi yang mempengaruhi timbulnya Hepatik ensefalopati antara lain keseimbangan nitrogen dalam tubuh (pendarahan varises esofagus, asupan protein yang tinggi, gangguan ginjal dan konstipasi), gangguan asam basa dan elektrolit seperti alkalosis, asidosis, hipokalemia dan hiponatremia), efek obat-obatan (sedatif dan narkotika), infeksi, pembedahan serta alkohol. Faktor pencetus yang paling sering terjadi antara lain infeksi, dehidrasi dan pendarahan varises esofagus (Hasan dan Aramintha, 2014).

Hepatik ensefalopati yang terjadi akibat sirosis maupun gangguan jalur lintas portal dapat berkembang akibat beberapa faktor pencetus spesifik seperti

pendarahan gastrointestinal, SBP, konstipasi, dehidrasi, abnormalitas elektrolit, dan beberapa jenis obat-obatan termasuk golongan narkotika dan sedatif. Faktor-faktor tersebut penting untuk diidentifikasi serta diperbaiki dalam manajemen terapi HE (Walker & Whittlesea, 2012).

Tabel II. 1 Faktor-faktor pencetus Hepatik Ensefalopati (Tasnif & Hebert, 2013).

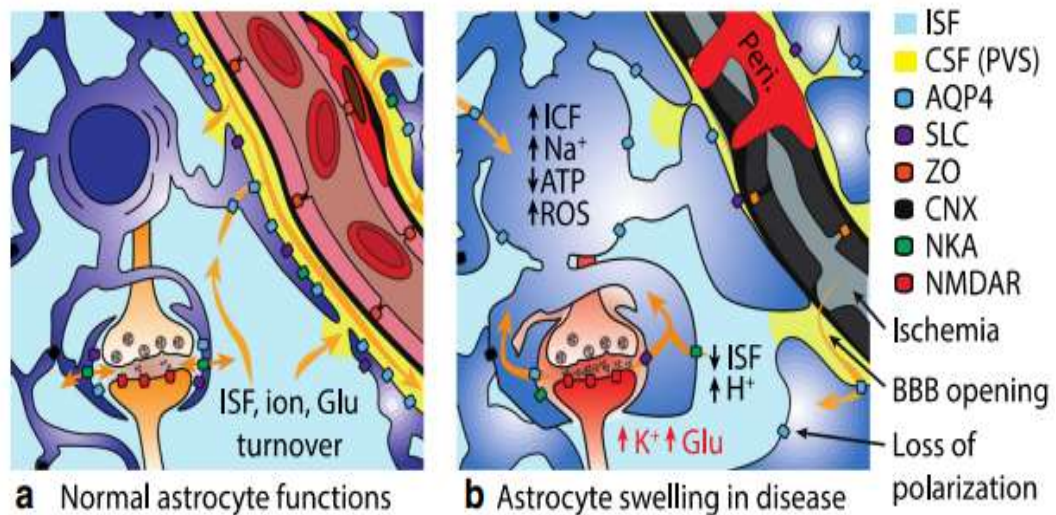
Kelebihan nitrogen	Abnormalitas cairan dan elektrolit	Obat-obatan penginduksi depresi CNS
<ul style="list-style-type: none"> • Pendarahan lambung dan varises esofagus • Ulser peptikum • Kelebihan diet protein • Azotemia atau gagal ginjal • Perburukan fungsi hepar • Infeksi • Konstipasi 	<ul style="list-style-type: none"> • hipokalemia • alkalosis • hipovolemia • diare berlebihan • <i>overdiuresis</i> • muntah berlebihan 	<ul style="list-style-type: none"> • sedatif • obat penenang • analgesik • narkotik

2.4.5 Patogenesis Hepatik Ensefalopati

Beberapa teori mengemukakan tentang patogenesis hepatic ensefalopati. Namun teori yang paling umum antara lain abnormalitas metabolisme amonia, perubahan rasio asam lemak rantai cabang, gangguan neurotransmitter seperti asam γ -aminobutirat (GABA) dan serotonin, kerusakan pada sawar darah otak serta paparan toksin pada otak. Tidak ada teori yang menyatakan faktor-faktor ini sebagai penyebab tunggal, namun berupa patogenesis multifaktor (Tasnif & Hebert, 2013).

Pada kondisi sirosis terjadi penurunan massa hepatosit sehingga detoksifikasi amonia oleh hati ikut menurun. Adanya *shunting* portosistemik menyebabkan aliran darah yang mengandung amonia masuk ke sirkulasi sistemik tanpa melalui hati. Pada penderita sirosis terjadi peningkatan permeabilitas sawar darah otak terhadap amonia yang menyebabkan efek toksik pada astrosit otak yaitu tempat metabolisme amonia oleh enzim glutamin sintetase. Glutamin yang bersifat osmotik menyebabkan pembengkakan dan disfungsi astrosit. Toksisitas ini menyebabkan edema serebri pada otak yang merupakan cikal bakal terjadinya disfungsi neurologis. Amonia dapat merangsang stres oksidatif dan nitrostatif pada astrosit

melalui peningkatan kalsium intraseluler sehingga terjadi disfungsi mitokondria dan kegagalan energi seluler mitokondria. Selain itu, amonia dapat mengganggu transmisi intraseluler melalui proses aktivasi protein kinase dan induksi RNA untuk mitogenesis yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas sitokin dan respon inflamasi sehingga mekanisme persinyalan terganggu (Hasan dan Aramintha, 2014).



Gambar 2. 6 Efek pembengkakan astrosit terhadap fungsi otak (Bemeur et al, 2016).

Gambar (a) merupakan gambaran fisiologi regulasi air dan garam di otak dan gambar (b) merupakan efek pembengkakan astrosit terhadap fungsi otak termasuk gangguan konsentrasi ion, metabolisme dan aliran darah diikuti dengan perubahan adaptif dan lebih kronik pada fungsi transpor dan polarisasi (Bemeur *et al*, 2016).

a) Amonia

Amonia merupakan zat yang mengandung nitrogen dan bersifat neurotoksik pada kadar tertentu. Organ intestinal bertanggung jawab sebagai penyuplai terbesar amonia plasma sebesar 50%. Amonia intestinal disintesis dari protein yang berasal dari makanan oleh bakteri-bakteri usus serta dihasilkan dari deaminasi glutamin oleh enzim glutaminase. (Kerbert *et al*, 2018). Amonia sebagian besar dimetabolisme di hepatosit periportal melalui siklus urea, dikonversi menjadi urea yang kemudian dikeluarkan melalui vena hepatic. Amonia yang mencapai hepatosit perivena dimetabolisme menjadi glutamin oleh enzim glutamin sintetase. Kegagalan hati mengakibatkan otot skelet menjadi tempat utama detoksifikasi

amonia, pengurangan masa otot pada pasien sirosis hati menyebabkan penurunan detoksifikasi amonia. *Shunting* portosistemik berperan penting menyebabkan peningkatan kadar amonia di sirkulasi sistemik (Matherly & Bajaj, 2016).

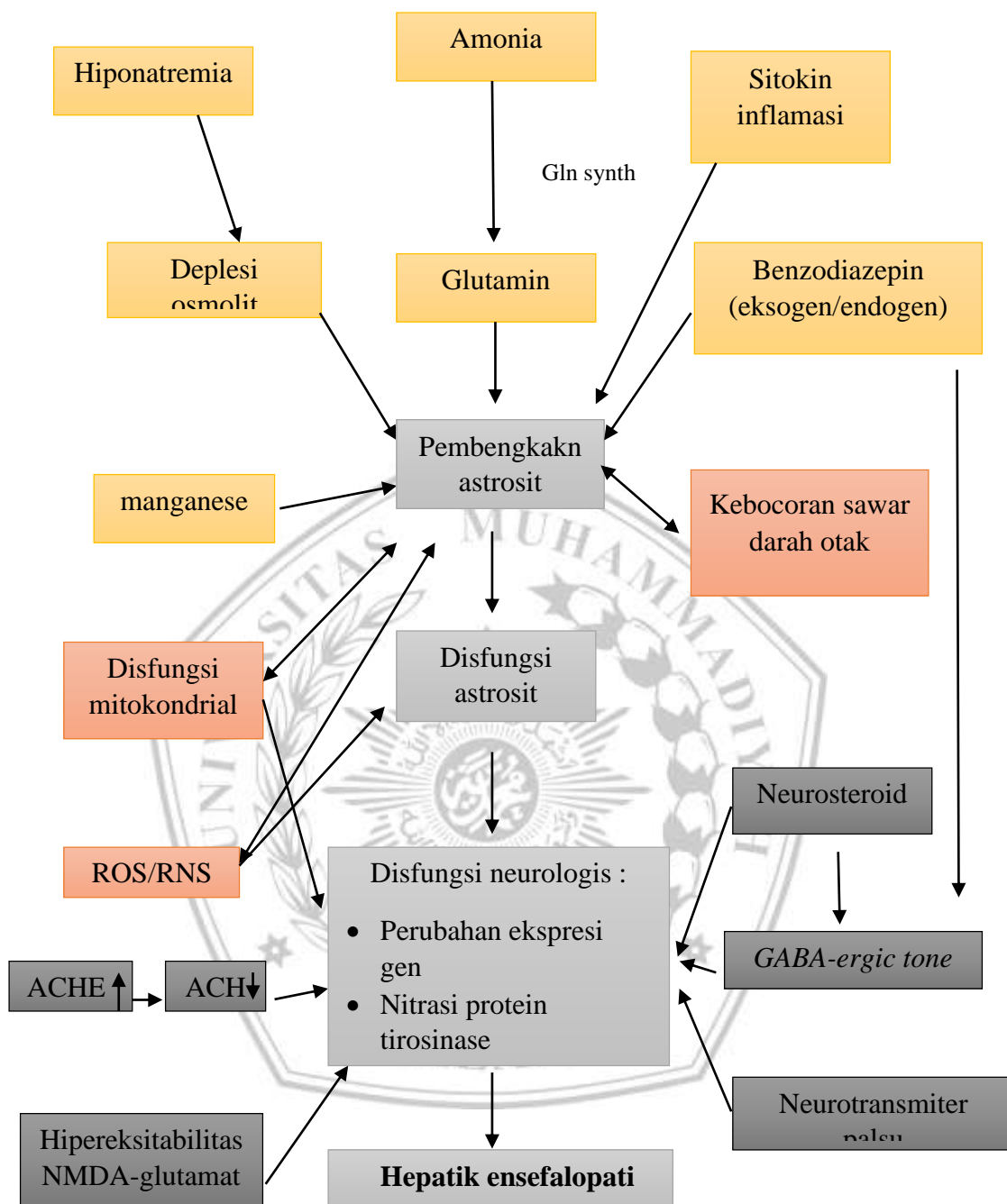
Amonia yang memasuki sistem saraf pusat bereaksi dengan α -ketoglutarat membentuk asam amino aromatik yaitu glutamin. Peningkatan kadar glutamin pada eritrosit menyebabkan ketidakseimbangan osmotik sehingga terjadi pembengkakan sel dan edema serebral (Tasnif & Hebert, 2013).

b) Keseimbangan asam amino

Penyimpanan asam amino rantai cabang dan asam amino aromatik dalam tubuh berpengaruh terhadap tingkat metabolisme protein di saluran gastrointestinal maupun hepar. Pada kerusakan hati akut maupun kronis, kadar plasma asam amino aromatik mengalami peningkatan karena penurunan *uptake* hepatik dan terjadi perubahan rasio asam amino rantai cabang mengakibatkan ketidakseimbangan kedua jenis asam amino ini.. Peningkatan permeabilitas sawar darah otak menyebabkan masuknya senyawa-senyawa aromatik kedalam cairan serebrospinal. Senyawa-senyawa ini mengalami metabolisme menghasilkan neurotransmitter palsu yang berkompetisi mengganggu proses normal neurotransmisi pada cairan serebrospinal (Tasnif & Hebert, 2013). Rasio normal asam amino rantai cabang dan asam amino aromatik (*Fissicher ratio*) antara 3-3,5 dapat turun hingga mencapai kurang dari 1,0 pada kondisi sirosis hati (Zubir, 2010).

c) asam γ -aminobutirat

Schavere *et al* (..) mengemukakan bahwa pada penyakit hati, GABA yang berasal dari usus dapat lolos dari metabolisme hepar, melewati sawar darah otak kemudian terikat pada reseptor *postsynaptic* dan menyebabkan gangguan neurologis yang berhubungan dengan HE (Tasnif & Hebert, 2013). Sebuah reseptor GABA yang disebut *Peripheral Type Benzodiazepin Receptors* (PTBR) jika distimulasi dapat menyebabkan pembentukan neurosteroid yang merupakan agonis GABA-A. Neurosteroid allopreganolone ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada pasien yang meninggal akibat koma hepatik. Selain itu, stimulasi PTBR juga dapat menyebabkan proliferasi mitokondria dan pembengkakan astrosit yang berujung pada hepatik ensefalopati (Matherly & Bajaj, 2016).



Gambar 2. 7 Patogenesis Hepatik Ensefalopati (Hasan & Aramintha, 2014).

2.4.6 Pemeriksaan Klinis dan Laboratorium

1. Pemeriksaan Klinis

Faktor pencetus HE pada pasien sirosis meliputi hipokalemia, infeksi, peningkatan diet protein serta gangguan keseimbangan elektrolit. Gejala yang muncul dapat berupa kebingungan dan perubahan tingkah laku. Pasien bisa menjadi

garang dan sulit dikendalikan, mudah mengantuk dan sulit dibangunkan (Ghany & Hoofnagle, 2015).

Tabel II. 2 Pemeriksaan Neurologis pada Pasien Hepatik Ensefalopati (Frontera, 2014).

Komponen pemeriksaan neurologis	Hasil pemeriksaan	Derajat HE
Kondisi mental	Abnormalitas neuropsikometrik	0 (MHE)
	Penurunan memori jangka pendek	0 (MHE)
	Penurunan kemampuan berhitung	0 (MHE)
	lesu	1
	Kurang fokus	2
	Tidak merespon	2 or 3
	Koma	4
Saraf-saraf kranial	Nistagmus	3
	Dilatasi pupil	4
Motorik	Tremor	1
	<i>Asterixis</i>	2 or 3
	Sulit menulis	2
	Peningkatan nada suara	4
	Hemiplegia	3 or 4
	<i>Flexor posturing</i>	4
	<i>Extensor posturing</i>	4
	Opistotonus	4
Sensorik	Perubahan hemisensorik	3
Serebral	Kehilangan keseimbangan	1
	Disartria	2
	Ataksia	3
Refleks	Refleks hipoaktif/hiperaktif	3
	Refleks plantar	4
	Klonus	4

2. Pemeriksaan Laboratorium

Tidak ada tes laboratorium dan radiografik spesifik yang digunakan untuk mendiagnosis sirosis secara akurat. Beberapa pemeriksaan yang sering dilakukan antara lain :

a. Aminotransferase

Aminotransferase (ALT & AST) adalah enzim yang mengalami peningkatan konsentrasi plasma setelah kerusakan hepatoseluler. Konsentrasi tertinggi ditemukan pada infeksi virus akut dan toksisitas hati.

b. Alkali fosfatase

Kadar alkali fosfatase dan γ -glutamil transpeptidase dievaluasi pada kelainan obstruktif yang mengganggu aliran cairan empedu dari hepatosit menuju saluran empedu atau dari saluran empedu menuju organ pencernaan seperti pada penyakit batu empedu, *primary billiary cirrhosis*, kanker hati metastatik, dsb.

c. Bilirubin terkonjugasi

Adanya bilirubin terkonjugasi dalam plasma mengindikasikan bahwa hepar telah kehilangan setidaknya setengah kapasitas ekskresinya.

d. Albumin dan faktor koagulasi

Kadar albumin dan faktor koagulasi menjadi tolak ukur fungsi sintesis hepar dan digunakan untuk memperkirakan fungsi hepatosit pada penderita sirosis.

e. Trombositopenia

Trombositopenia umum ditemukan pada penderita kerusakan hati kronis serta 15-70% pada penderita sirosis (Dipiro & Schwinghammer, 2015).

Beberapa pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk penegakan diagnosis OHE pada pasien gagal hati dan/atau *portosystemic shunt* antara lain pemeriksaan darah lengkap, fungsi ginjal dan hati, elektrolit, amonia, protein reaktif C, TSH, glukosa dan vitamin B12 (Kerbert *et al*, 2018). Alkalosis respiratori dan hiperventilasi sentral seringkali ditemukan pada pasien HE. Peningkatan kadar amonia arterial terjadi pada 90% pasien (Avunduk, 2014).

3. Pemeriksaan Penunjang

1. Elektro Ensfalografi

Pada pemeriksaan EEG dapat dilihat adanya peningkatan amplitudo dan penurunan siklus gelombang per detik. Selain itu, terjadi penurunan frekuensi dari gelombang normal Alfa (8-12 Hz) (Zubir, 2006).

Tabel II. 3 tingkat frekuensi gelombang EEG (Zubir, 2006).

Tingkat ensefalopati	Frekuensi gelombang EEG : frekuensi gelombang alfa
Tingkat 0	8,5-12 siklus per detik
Tingkat 1	7-8 siklus per detik
Tingkat 2	5-7 siklus per detik
Tingkat 3	3-5 siklus per detik
Tingkat 4	2 siklus per detik atau negatif

2. *Evoked potentials (EPs)*

EPs dihasilkan dari penangkapan pasif dari stimulus sensorik yang dihasilkan oleh visualisasi, pendengaran atau stimulasi saraf perifer yang menyediakan informasi terkait aktifitas kortikal (selaput) dan batang otak. Abnormalitas eksogen EPs yang menggambarkan fungsi kortikal digambarkan pada pasien dengan MHE dan OHE. Namun data yang tersedia sering tidak konsisten dan teknik ini tidak cocok digunakan pada pasien dengan HE level tinggi karena membutuhkan adanya kerjasama yang baik dari pasien.

3. *Critical flicker fusion frequency (CFF)*

CFF adalah teknik yang berfokus pada persepsi terhadap cahaya yang berkelap-kelip atau berpadu seiring dengan perubahan frekuensinya. Kemampuan CFF untuk diagnosis dan monitoring hepatic ensefalopati telah dibuktikan namun teknik ini memerlukan kerjasama dan tidak cukup sensitif untuk digunakan sebagai satu-satunya teknik untuk deteksi MHE.

4. *Smooth pursuit eye movement (SPEM)*

SPEM adalah teknik penafsiran gerakan yang digunakan untuk melacak atau mengejar lintasan halus dari target-target kecil. Rekaman SPEM memperlihatkan kekacauan yang nyata dengan pengejaran halus pada pasien MHE dan lebih banyak kekacauan yang terdeteksi lagi pada pasien OHE.

5. Representasi fungsional dan struktural serebral

Perkembangan teknologi seperti Computed X-ray Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), Single Photon Emission Tomography (SPET), Positron Emission Tomography (PET) dan berbagai alat representasi fungsional lainnya memungkinkan penilaian yang cepat dan bersifat *non-invasif* dari struktur dan metabolisme serebral.

6. Amonia plasma

Pengukuran kadar amonia plasma dapat sangat berguna dalam penegakkan diagnosis HE terutama apabila pasien tidak diketahui menderita sirosis dan memiliki gejala fluktuasi neurologik dan tanda-tanda yang tidak diketahui penyebabnya. Pengukuran ini dapat menghasilkan petunjuk-petunjuk vital. Tekanan parsial gas-gas amonia pH-dependend pada darah arteri lebih berhubungan

dengan perubahan klinis dan neurofisiologi dibandingkan konsentrasi amonia plasma.

7. Cairan serebrospinal (CSF)

CSF biasanya jernih dengan tekanan normal, pasien dengan HE grade III atau IV dapat mengalami peningkatan konsentrasi protein CSF, namun jumlah sel tetap normal. Peningkatan glutamin CSF dapat terjadi dan berhubungan erat dengan hepatic ensefalopati (Morgan, 2011).

2.4.7 Penatalaksanaan Terapi pada Hepatik Ensefalopati

Tata laksana pada pasien HE mempunyai dua tujuan utama yaitu mencegah komplikasi akibat HE serta memperbaiki fungsi kognitif dan kesadaran pasien. Penatalaksanaan HE bergantung pada penyakit hati yang menjadi pencetusnya. Terapi pada gagal hati akut berfokus untuk menurunkan tekanan intrakranial dan transplantasi hati jika dibutuhkan. Sedangkan pada gagal hati kronik fokus terapi adalah pada faktor pencetus misalnya memperbaiki keseimbangan cairan dan elektrolit, antibiotik serta terapi pendarahan gastrointestinal.

Pada umumnya, target terapi HE terbagi atas 5 bagian, yaitu :

1. Stabilisasi fungsi organ dan jaringan
2. Identifikasi dan perbaikan faktor-faktor pencetus
3. Menurunkan kadar amonia plasma
4. Terapi untuk menurunkan tekanan intrakranial jika ditemukan adanya edema serebral
5. Tata laksana komplikasi kerusakan hati lainnya yang mungkin berkontribusi pada terjadinya HE, seperti hiponatremia (Frontera, 2014).

Tabel II. 4 Agen terapeutik hiperamonia (Hadijhambi *et al*, 2016).

Target	Agen terapeutik
Amonia usus	Pengurangan asupan protein Prebiotik Laktulosa Rifaximin
Glutaminase usus	Ornitin fenilasetat Gliserol fenilbutirat
Glutamin sintetase di otot	L-Ornitin L-Aspartat
Liver :	
Siklus urea	L-Ornitin L-Aspartat
Detoksifikasi	MARS, Albumin

Target	Agen terapeutik
Target ganda	Ornitin fenilasetat, L-Ornitin L-Aspartat, L-Carnithine

Telah diketahui bahwa amonia bukanlah faktor pencetus satu-satunya dari HE. Oleh karena itu, pengobatan konvensional bisa jadi tidak memiliki efek signifikan terhadap faktor-faktor pencetus lainnya seperti glutamin, peningkatan Ca^{+} intraseluler, kerusakan akibat senyawa mangan, eksitotoksik serta stres oksidatif/nitrostatif. Beberapa jenis terapi yang bersifat antioksidan maupun sebagai perbaikan fungsi mitokondria antara lain karnitin, N-Acetylcystein, taurin, karnosin, askorbat, vitamin E, sulforafan dan surveratrol (Heidari, 2019).

Pengurangan asupan protein pada penderita HE telah diterapkan selama bertahun-tahun karena metabolisme protein menghasilkan amonia. Namun praktik ini tidak lagi dilakukan karena tidak terpercaya dan dapat mengakibatkan berkurangnya massa otot. Pengurangan massa otot dapat mengganggu metabolisme amonia karena otot skelet merupakan salah satu tempat akumulasi utama amonia pada pasien sirosis. Rekomendasi asupan protein untuk pasien sirosis dengan HE adalah 1,2-1,5g/kg/hari (Matherly & Bajaj, 2016).

2.4.8 Tinjauan Tentang Obat yang Digunakan pada Terapi Hepatik Ensefalopati

Terapi HE terbagi menjadi 2 bagian berdasarkan target terapinya yaitu mengurangi produksi amonia dalam tubuh dan memaksimalkan pembersihan amonia dari sirkulasi sistemik. Terapi untuk mengurangi produksi amonia berfokus untuk menurunkan absorpsi produk-produk nitrogen sedangkan untuk memaksimalkan pembersihan amonia difokuskan untuk merangsang aktivitas Glutamik sintetase di hepar, ginjal, usus dan otot (Hadijhambi et al, 2016).

Terapi utama pada hepatic ensefalopati adalah laktulosa yang berperan dalam proses asidifikasi kolon, berkontribusi dalam mempercepat eliminasi produk-produk nitrogen di usus yang merupakan penyebab terjadinya HE. Antibiotik yang diserap minimum seperti neomisin dan metronidazol sering digunakan pada pasien yang tidak toleran terhadap laktulosa. Rifaximin (2x550mg) mulai digunakan karena sangat efektif dan memiliki efek samping lebih ringan dibandingkan neomisin dan metronidazole (Bacon, 2015).

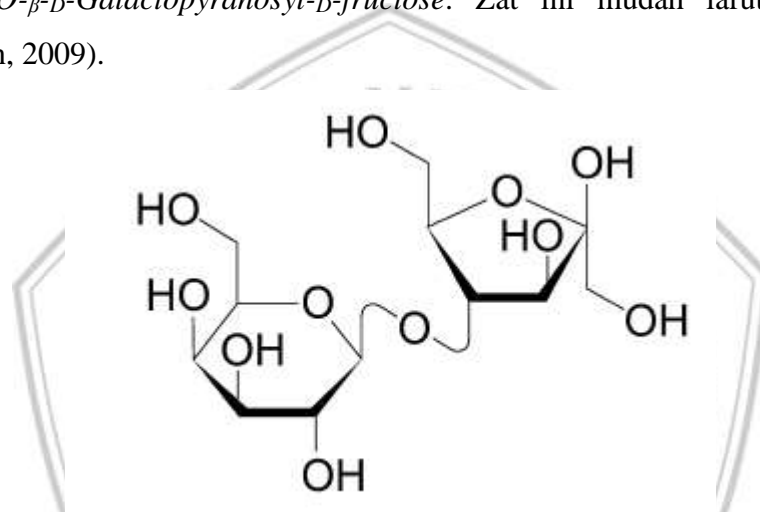
2.4.8.1 Laktulosa

A. Sifat Umum

Laktulosa adalah suatu senyawa disakarida yang terbentuk dari fruktosa dan galaktosa. Laktulosa merupakan gula sintesis yang tidak tersedia secara alam, didapatkan dari hasil sintesis senyawa laktosa dan digunakan terutama untuk pengobatan konstipasi dan hepatic ensefalopati (Lacy *et al*, 2008).

B. Struktur Kimia

Laktulosa merupakan serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih dengan rumus molekul $C_{12}H_{22}O_{11}$ dan bobot molekul 342,30 dalton. Nama lain laktulosa adalah *4-O-β-D-Galactopyranosyl-D-fructose*. Zat ini mudah larut dalam air (Sweetman, 2009).

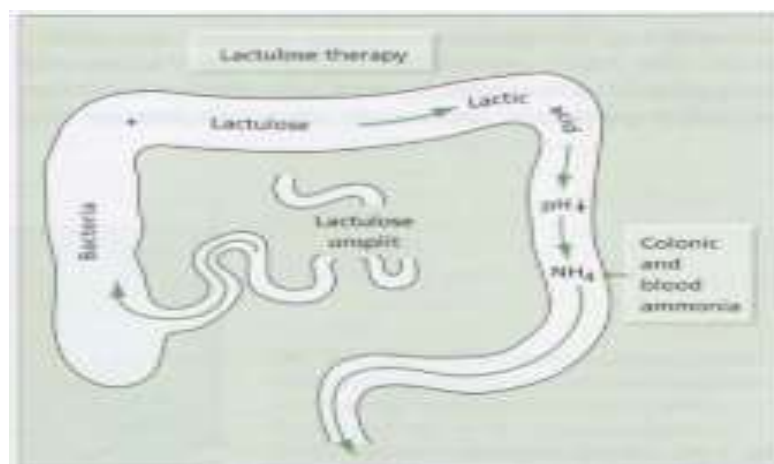


Gambar 2. 8 Struktur kimia laktulosa (Sweetman, 2009).

C. Mekanisme Kerja

Laktulosa yang merupakan disakarida non absorbable didalam kolon mengalami metabolisme menjadi asam-asam karboksilat oleh flora normal kolon, menyebabkan terjadinya asidifikasi kolon. Proses asidifikasi ini menyebabkan ion amonium terbentuk dari reaksi protonasi antara amonia dan ion H^+ ($NH^4 \rightleftharpoons NH^3 + H^+$). NH^4 tidak terabsorpsi di usus sehingga dapat diekskresikan. Laktulosa juga menyebabkan perubahan flora normal usus sehingga bakteri yang menghasilkan amonia berkurang, dengan begitu maka efek neurotoksik amonia dapat diminimalisir (Friedman, 2016). Laktulosa menginduksi terjadinya diare osmotik sehingga mengurangi waktu transit intestinal untuk produksi dan absorpsi amonia dan membantu membersihkan saluran pencernaan (Tasnif & Hebert, 2013).

Laktulosa oral untuk terapi hepatic ensefalopati akut diberikan dalam dosis 30 ml tiga sampai empat kali sehari yang dititiasi untuk menghasilkan dua sampai tiga kali tinja per hari. Jika diberikan secara rektal misalnya pada keadaan pasien yang sulit menelan, dosis laktulosa adalah 300 ml dalam 700 ml saline atau sorbitol sebagai enema retensi untuk 30-60 menit. Dapat diulang tiap 4-6 jam (Friedman, 2016). Laktulosa memiliki beberapa efek samping seperti mual, muntah, kembung, kram abdominal, flatulence dan diare (Rockey, 2016).



Gambar 2. 9 Mekanisme kerja Laktulosa (Pangtey, 2015).

D. Farmakokinetik

Laktulosa yang digunakan secara oral tidak dapat diabsorpsi di usus halus dan kemudian mengalami metabolisme di kolon menjadi asam-asam organik oleh bakteri sakrolitik. Sebagian besar terdiri dari asam laktat dan sedikit asam asetat serta asam format. Sebagian kecil laktulosa yang terabsorpsi akan diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak berubah (Sweetman, 2009).

E. Sediaan Laktulosa di Pasaran

Sediaan laktulosa yang beredar di Indonesia antara lain Laktulosa generik, Constuloz (0,67g/ml), Dulcolatol (10mg/15ml), Duphalac (3,335g/5ml), Extralac (3,335g/5ml), Lactulac (3,335g/5ml), Graphalac (0,7g/ml), Lantulos (3,43g/5ml), Lacons (3,335g/5ml), Lactugra Sirup (3,335g/5ml), Laxadilax (3,335g/5ml), Opilax (3,335g/5ml), dan Solac (3,335g/5ml) (Pionas, 2015).

2.4.8.2 Terapi Lainnya

1. Antibiotik

- Neomisin

Neomisin yang merupakan golongan aminoglikosida adalah antibiotik yang bersifat bakteriosidik dan banyak digunakan dalam mengobati penyakit infeksi yang disebabkan bakteri gram-negatif aerob. Obat ini sangat polar sehingga tidak terabsorpsi dalam jumlah cukup untuk pemberian oral dan tidak dapat berpenetrasi ke dalam sistem saraf pusat. Hampir semua aminoglikosida dieliminasi melalui filtrasi glomerulus. Golongan obat ini menyebabkan efek toksik berupa nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Aminoglikosida bekerja pada subunit ribosom 30S dan beberapa juga bekerja pada subunit 50S, bekerja dengan mengganggu proses sintesis protein bakteri, menghasilkan akumulasi kompleks inisiasi abnormal serta menyebabkan terjadinya kesalahan pembacaan templat mRNA dan terbentuk rantai polipeptida dengan kelompok asam amino yang keliru (Brunton *et al*, 2008). Pemberian neomisin oral berperan dalam menurunkan kadar amonia melalui pengurangan bakteri penghasil amonia pada saluran pencernaan. Dosis neomisin biasanya 1000 mg oral tiap 6 jam untuk penggunaan dalam 6 hari pada episode akut *overt* hepatic ensefalopati dan 1-2 g oral per hari untuk kondisi kronis. Neomisin tidak direkomendasikan karena profil efek sampingnya (Kavish & Bajaj, 2013).

- Metronidazole

Metronidazole menjadi pilihan untuk hepatic ensefalopati akut saat laktulosa tidak memperlihatkan hasil yang adekuat. Penggunaannya perlu diperhatikan karena dapat terakumulasi di liver pada penderita kerusakan hati kronis. Dosis yang direkomendasikan adalah 3x250mg oral dan tidak dianjurkan untuk penggunaan lebih dari 7-10 hari. (Avunduk, 2008).

- Rifaximin

Rifaximin yang merupakan derivat rifamisin adalah antibiotik oral berspektrum luas dan tidak dapat diabsorpsi, bekerja pada saluran gastrointestinal, aktif melawan berbagai jenis organisme patogen dan tidak menimbulkan efek samping yang berat. Rifaximin terikat pada subunit β enzim *RNA polymerase DNA-dependent* dan menghambat sintesis RNA bakteri. Rifaximin banyak digunakan pada pasien yang intoleran atau tidak memberikan efek yang signifikan pada terapi

laktulosa (Kogawa & Salgado, 2018). Rifaximin merupakan terapi yang ekivalen bahkan superior jika dibandingkan dengan agen terapi HE lainnya. Studi menyebutkan bahwa dosis aman dan efektif rifaximin adalah 2x550mg (Jawaro *et al*, 2016).

2. *L-Ornithin L-Aspartate* (LOLA)

L-Ornithin L-Aspartate (LOLA), suatu garam stabil dari dua asam amino endogen yaitu *L-Ornithin* dan *L-aspartate* adalah zat berupa serbuk kristal tak berwarna dengan rumus molekul $C_9H_{19}N_3O_6$ yang mudah larut dalam air, didalam usus halus terurai menjadi *L-Ornithin* dan *L-aspartate* yang kemudian diabsorbsi melalui proses transpor aktif. LOLA mengandung substrat yang sangat penting dalam ureagenesis dan sintesis glutamin. *L-Ornithine* berperan dalam mengaktivasi siklus urea sehingga amonia dapat didetoksifikasi, terutama pada kondisi dimana enzim yang berperan dalam siklus urea mengalami kerusakan akibat sirosis (Kircheis & Lüth, 2019). Sebuah studi meta analisis menyebutkan bahwa penggunaan LOLA secara intravena dengan dosis 25-40 gram per hari dan maksimal 5 gram per jam dapat menurunkan level amonia plasma dan menunjukkan perbaikan hasil tes psikometri (Kerbert *et al*, 2018).

3. *Branched-Chain Amino Acids* (BCAAs)

Kadar plasma BCAA (leusin, isoleusin, valin) mengalami penurunan pada penderita sirosis. Mekanisme kerja BCAA pada HE adalah membantu detoksifikasi amonia diluar hepar yaitu melalui sintesis protein otot skelet. BCAA dipercaya dapat memelihara masa otot dengan membantu pembentukan glutamat menjadi α -ketoglutarat, yang kemudian memetabolisme amonia menjadi glutamin. (Hadijhambi *et al*, 2014). Selain itu, BCAA dapat meningkatkan sintesis protein di hati dan menstimulasi sel stelata untuk memproduksi *growth factor* hepatosit (Matherly & Bajaj, 2016).

BCAA dapat diperoleh dari suplemen protein intravena seperti infus comafusin® hepar dan aminofusin® hepar. Comafusin® hepar mengandung asam amino 50g/L yang terdiri dari 50% BCAA dilengkapi dengan *L-Ornithine L-Aspartate* (LOLA), vitamin dan mineral. Sedangkan aminofusin® hepar mengandung asam amino 50g/L yang terdiri dari 45% BCAA dilengkapi dengan LOLA dan elektrolit (Kalbe, 2018).

4. Flumazenil

flumazenil sebuah antagonis benzodiazepin diberikan berdasar pada teori yang menyatakan bahwa pada penderita HE terdapat akumulasi zat serupa benzodiazepin di otak. Beberapa penelitian menunjukkan adanya perbaikan klinik dan elektrofisiologi setelah terapi flumazenil (Tasnif & Hebert, 2013). Flumazenil berperan pada manajemen terapi HE dengan menurunkan aktivitas reseptor GABA/Benzodiazepin, berkontribusi sebagai antagonis efek inhibisi menyeluruh pada HE (Kornerup *et al*, 2018).

5. Antioksidan

Pemberian antioksidan dapat memberikan efek neuroprotektif. Beberapa jenis antioksidan dan *thiol-reducing agents* seperti taurin, NAC, resveratol, dan sulforafan telah dibuktikan memberikan efek pada terapi HE dan hiperamonia, membantu modulasi fungsi astrosit. Target terapi agen-agen antioksidan ini adalah stres oksidatif, neuroinflamasi, sintesis glutathione dan aktivasi enzim glutamin sintetase (Heidari, 2019).

6. GABAA Receptor Modulating Steroid Antagonists

Sebuah studi pada pasien sirosis dengan HE yang meninggal ditemukan adanya peningkatan neurosteroid otak. Neurosteroid ini dapat meningkatkan aktivitas inhibisi sistem GABA. Reseptor GABAA bertindak sebagai reseptor positif GABAA, meningkatkan efek neurosteroid berpengaruh pada fungsi kognitif, gairah dan kebingungan pada pasien HE. Obat ini telah lolos uji keamanan dan saat ini sedang dilakukan evaluasi klinik pada pasien sirosis dengan HE (Kornerup *et al*, 2018).

7. Ammonia Lowering Agents

Diantara beberapa agen *ammonia scavengers* adalah *Ornithin phenylacetate* (OPA), *phenylbutirate* (PB), dan benzoat yang bekerja dengan cara mengikat amonia yang berujung pada eliminasi nitrogen melalui ekskresi urinari non-urea. OPA menstimulasi glutamin sintetase sehingga amonia dapat diubah menjadi glutamin. Berikutnya, glutamin dan *phenylacetate* membentuk *phenylacetylglutamine* (PAGN) yang kemudian tereliminasi melalui urin. PB merupakan *pro-drug* dari *phenylacetate* juga meningkatkan ekskresi amonia melalui urin melalui pembentukan PAGN. Benzoat meningkatkan eliminasi amonia

melalui urin dengan cara berkonjugasi dengan glisin membentuk *hipurate* (Kornerup *et al*, 2018).

8. *Sperichal Carbon*

Sperichal carbon merupakan karbon mikro sintetis yang dikonsumsi secara oral dan mampu menyerap amonia dan senyawa organik lainnya pada saluran gastrointestinal. Penelitian pada saluran empedu tikus yang terikat, zat ini membantu menurunkan amonia, mengurangi stres oksidatif dan edema otak. Studi pendahuluan melaporkan potensinya dalam menurunkan kadar amonia serta manfaat kognitif lainnya (Kornerup *et al*, 2018).

2.4.9 Studi Pendukung Penggunaan Laktulosa pada Hepatik Ensefalopati

Singh *et al* (2017) melakukan penelitian dengan membandingkan gejala gangguan tidur pada pasien sirosis dengan *Minimal Hepatic Encephalopathy* (MHE) sebelum dan sesudah terapi laktulosa. Studi dilakukan pada 100 dari 155 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, 50 pasien MHE dan 50 tanpa MHE. Laktulosa diberikan pada pasien MHE selama 3 bulan dengan dosis (4x30ml) dan dititirasi berdasarkan frekuensi tinja 3-4 per hari. Parameter penilaian meliputi amonia arteri, *child-turcotte pugh* (CTP), *model for end stage liver disease* (MELD), *critical flicker frequency* (CFF), *pittsburgh sleep quality index* (PSQI), *epworth sleepiness scale* (ESS), dan *polysomnography* (PSG). Setelah terapi laktulosa selama 3 bulan, parameter tidur menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan. Total waktu tidur dan efisiensi tidur meningkat sedangkan waktu bangun dan latensi tidur menurun. Skor CTP mengalami perbaikan namun pada skor MELD tidak menunjukkan adanya perubahan yang signifikan, level amonia dan skor PHES CFF juga mengalami perbaikan. Efisiensi tidur berkaitan dengan skor PHES dan CFF. Adanya perbaikan pada pola tidur pasien menunjukkan perbaikan MHE yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

Shehata *et al* (2018) melakukan penelitian yang bersifat *randomized control trial* untuk membandingkan efikasi laktulosa vs polietilenglikol dalam manajemen terapi hepatic ensefalopati pada 100 pasien sirosis dengan hepatic ensefalopati (HE) yang masuk kriteria inklusi. Pasien dirandomisasi menggunakan blok yang terdiri atas 10 blok untuk 10 pasien tiap blok. Pasien dibagi menjadi dua grup yaitu grup I pasien yang diberi laktulosa (3x20-30 ml) oral atau melalui *nasogastric tube*

dan diberikan enema 200 ml ditambah *plain water* enema tiap 4 jam. Grup II diberi PEG sesuai berat badan masing-masing pasien. pasien dengan $BB \leq 75$ kg diberi 3 sachet sedangkan pasien dengan $BB > 75$ kg diberi 4 sachet, tiap sachet 64 gram dilarutkan dalam 1000 ml air. Pemberian dilakukan tiap 15 menit sebanyak 250 ml untuk mencapai dosis target dalam 3-4 jam atau melalui *nasogastric tube* dengan kecepatan 20-30 ml/menit. Tes fisik berkala dilakukan tiap 24 jam, tes fungsi hepar untuk mengkalkulasikan Child-Turcotte-Pugh score. Faktor presipitasi juga diidentifikasi dan tingkat keparahan HE dievaluasi dengan Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). 3 pasien meninggal setelah diberi terapi, 2 pasien dari grup laktulosa dan 1 lainnya dari grup PEG. Ketiga pasien tersebut mengalami HE grade IV, SBP dan sindrom hepatorenal. Pasien kedua grup memiliki kecocokan pada pada klinik, laboratorium dan demografi sebelum diterapi. Hasil grup I menunjukkan adanya perbaikan pada 72% pasien berdasarkan grade HESA. 14% pasien menjadi grade 0, 44% menjadi grade 1, 14% menjadi grade 2 dan 28% pasien menjadi grade 3 dan 4% pasien meninggal. Sedangkan hasil grup II menunjukkan adanya perbaikan pada 94% pasien berdasarkan grade HESA. 58 pasien menjadi grade 0, 34% menjadi grade 1 dan 6% menjadi grade 2. PEG 24% lebih efektif dalam perbaikan skor HESA dalam 24 jam dibanding laktulosa. Lebih lanjut, terdapat penurunan lama tinggal di rumah sakit pada grup PEG dibanding grup laktulosa. Dari sisi efek samping, kram abdominal terjadi pada 39,58% grup laktulosa dan 22,44% grup PEG, efek mual pada 6,25% grup laktulosa dan 10,2% grup PEG.